

15/R - 11



Europäisches Patentamt
Office européen des brevets

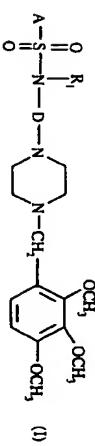


EP 0 669 322 A1

La présente invention a pour objet de nouvelles sulfonamides substituées, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Elle concerne plus particulièrement :

- les sulfonamides substituées de formule I :



C07D 213/42

dans laquelle :

(3) Int. Cl. 4: C07D 217/02, C07D 271/12,
C07D 311/14, C07D 285/14,
C07D 295/12, C07D 401/12,
C07D 213/42

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

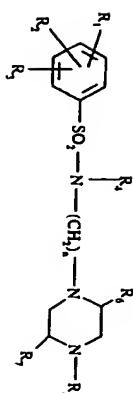
1415

1420

1425

1430

1435

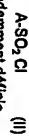


5

10 c'est à dire des composés dans lesquels la fonction sulfonamide est toujours liée à un cycle benzénique lui-même éventuellement substitué mais qui n'inclut ni ne suggère nullement les radicaux bicycliques de formule A tels que définis pour la formule I précédemment décrite.

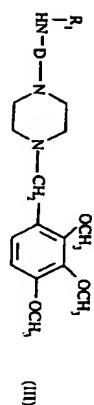
En conséquence, la référence EP 0 330 085 A ne saurait influencer la brevetabilité de la présente demande.

La présente invention a aussi pour objet le procédé de préparation des composés de formule I caractérisés en ce qu'il l'on fait réagir un autochlore de formule II:



dans laquelle A prend la signification précédemment définie,

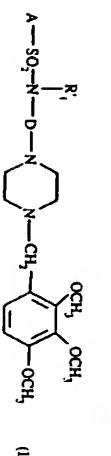
avec une amine de formule III:



25

dans laquelle R₁ et D ont les significations précédemment définies.

D'autre part, les composés de formule I dans laquelle R₁ prend les valeurs énoncées précédemment à l'exception de la valeur hydrogène, c'est à dire les composés répondant à la formule I' :



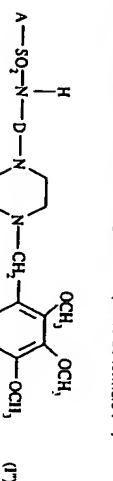
35

dans laquelle :

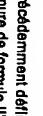
A et D ont les significations précédemment définies et R₁ représente :

- a) un radical alkyle linéaire de 1 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthyle, phényle pyridyle ou thiophényle, aux-mêmes éventuellement substitués soit par un ou plusieurs atomes d'halogène, soit par un radical hydroxyle,
- b) un radical alkényle de 3 à 7 atomes de carbone (comme par exemple -CH₂-CH=CH₂), ou
- c) un radical alkinyle de 3 à 7 atomes de carbone (comme par exemple -CH₂-C≡C-CH₃)

peuvent également être préparés en faisant réagir les composés de formule I dans laquelle R₁ est uniquement un atome d'hydrogène, c'est à dire en faisant réagir les composés de formule I' :



dans laquelle A et D ont les significations précédemment définies,



- dans laquelle R'₁ prend la signification énoncée précédemment et X représente un atome d'halogène, en opérant dans un solvant approprié tel que le N,N-diméthylacétamide.

Les composés de formule I peuvent être transformés en sois d'addition avec des acides physiologiquement bioactifs, tels qui font, à ce titre, partie de l'invention. Comme acides utilisables pour la formation de

ces séis, on peut citer, par exemple, dans la série minérale, les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique et dans la série organique, les acides acétique, propionique, maléique, fumarique, tartrique, oxalique, benzoïque, méthanesulfonique et l'éthanoïque.

Tous ces sulfochlorures de départ de formule II sont décrits dans la littérature.

Les matières premières de formule III ont été préparées à partir de produits connus par des méthodes diverses selon les significations de D et R₁ comme mentionnés dans les exemples ci-après.

Les composés de la présente invention possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes. En particulier pour ces composés, ont été mis en évidence :

. IN VITRO

d'une part, leur activité antihypoxique prévenant la dysfonction de coeurs isolés de rat au cours de protocoles d'hypoxie réoxygénération et limitant la nécrose de cellules cardiaques induite par une hypoxie,

d'autre part, leur capacité protectrice vis-à-vis d'un modèle de surcharge cardiaque intra-cellulaire : la nécrose de cellules cardiaques de rat induite par paradoxe du calcium.

15 . IN VIVO : leur activité antiischémique au cours de protocoles d'ischémie myocandilue induite par stresse coronarien chez le porc.

Ces propriétés permettent l'utilisation des composés de la présente invention comme médicament dans le traitement préventif ou curatif des pathologies ischémiques notamment dans le domaine cardiovasculaire : engorgement de poitrine, infarctus du myocarde et les conséquences des cardiopathies ischémiques (trouble du rythme, insuffisance cardiaque) et de la pathologie vasculaire périphérique.

Les dérivés de la présente invention peuvent également être utilisés dans le domaine cérébral, notamment pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral et des manifestations déficitaires liées aux troubles circulatoires cérébraux chroniques ; dans le domaine ophthalmologique ; notamment pour le traitement des troubles rétiniens d'origine vascularise ; et dans les manifestations neuropathiques d'origine ischémique.

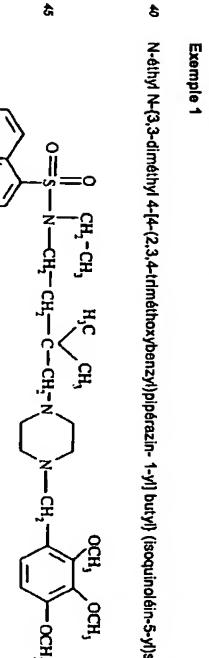
La pathologie peut varier notablement selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de la maladie et les traitements associés et à l'échelon de 1 à 200 mg de principe actif, 1 à 3 fois par jour.

Le présent invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule I ou un de ses sels physiologiquement tolérable, mélangé ou associé à un ou plusieurs excipients pharmaceutiques appropriés.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée renfermant de 1 à 200 mg de principe actif. Elles peuvent, par exemple, revêtir la forme de comprimés, dragées, gélules, suppositoires, solutions injectables ou buvables et être administrées selon les cas par voie orale, rectale ou parentérale.

35 Exemples 1

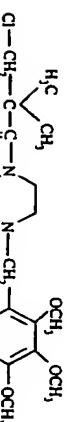
Exemple 1
40 N-déthyl-N-(3-diméthyl-4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pyridazin-1-yl]butyl) (isoquinoléin-5-yl)sulfonamide :



45 50 1) On ajoute goutte à goutte 0,1 mole de chlorure de l'acide 3-chloro 2,2-diméthyl propionique sous agitation au mélange de 0,1 mole de N-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pyridazine, 0,1 mole de tétrahyamine dans 250 ml de benzène. Après une nuit de contact sous agitation, on transvase en ampoule et lave à l'eau. On sépare le produit attendu de formule :

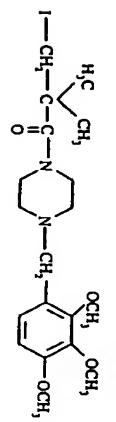
On ajoute goutte à goutte 0,1 mole de chlorure de l'acide 3-chloro 2,2-diméthyl propionique sous agitation au mélange de 0,1 mole de N-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pyridazine, 0,1 mole de tétrahyamine dans 250 ml de benzène. Après une nuit de contact sous agitation, on transvase en ampoule et lave à l'eau.

Les composés de formule I peuvent être transformés en sois d'addition avec des acides physiologiquement bioactifs, tels qui font, à ce titre, partie de l'invention. Comme acides utilisables pour la formation de

Exemple 6

sous forme d'huile avec un rendement de 54 %.

2) 0,053 mole du produit ainsi obtenu et 0,053 mole d'iodure de sodium dans 600 ml de méthylAllylcétone sont portés à reflux pendant 24 heures. Après contrôle par HPLC, on rajoute 0,053 mole d'iodure de sodium suivi d'un reflux de 24 heures. On mélange l'ensemble à température ambiante, évapore, repart à l'éther, lave au thiosulfato de sodium normal. On obtient le produit attendu de formule :



sous forme d'huile avec un rendement de 95 %.

3) Le dérivé précédent obtenu est porté à 100 °C sous agitation avec deux équivalents de cyanure de sodium dans 100 ml de diméthylformamide pendant 6 heures. On évapore ensuite le diméthylformamide, repart à l'eau et extrait à l'éther. Le nitrile ainsi obtenu, sous forme d'huile, avec un rendement de 64 %, est utilisé tel quel sans autre purification.

4) Le nitrile obtenu ci-dessus est dissout dans 250 ml de tétrahydrofurane et la solution ainsi obtenue est bouillie et l'action de 10 équivalents de borane diméthyl sulfure. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures.

Après solvolyse àavec 20 ml de méthanol puis évaporation et hydrogénation par 40 ml d'HCl concentré dans 80 ml de méthanol, on évapore, repart à l'eau, extrait à l'éther, bascule la phase aqueuse et extrait à l'acétone d'éthyle. On obtient l'amine attendue sous forme d'huile, avec un rendement de 80 %.

5) 0,017 mole de l'amine ci-dessus obtenu et 0,034 mole de tétrahydronéphthaline dans 65 ml de chlorure de méthylène, on ajoute par fractions, à température ambiante, 0,017 mole de chlorhydrate d'isouquinoléin-5(1H)-autochlore. On laisse en contact sous agitation durant la nuit puis transvase en ampoule, lave par 100 ml de soude normale et séche la phase organique. Ensuite, on chromatographie dans un système CH₂Cl₂-CH₃OH (9:1) aux colonnes de silice et recueille 8,9 g de produit attendu, sous forme d'huile

6) 2,9 g (0,005 mole) du sulfonamide préparé à l'étape précédente, dissout dans 30 ml de diméthylsulfamide, sont added avec la quantité stochiométrique d'iodure de sodium à 80 %. Après la fin du dégagement gazeux, on ajoute 0,005 mole d'iodure de méthyle et laisse le mélange réactionnel sous agitation durant la nuit. Puis on abondamment le sucre et évapore. On obtient alors le produit titré de l'exemple 1, sous forme d'huile avec un rendement de 84 %. Le filtrage du N-éthyl-N-(3-diméthyl 4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl]butyl) (isoquinolin-5-yl)sulfonamide fond à 143-148 °C.

45 Exemples 2 - 5

En operant par analogie avec la méthode décrite dans l'exemple 1, ont été préparés les composés objets des exemples suivants :

2) Le N-benzyl-N-[3-(3-diméthoxybenzyl) 4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl]butyl] (isoquinolin-5-yl)sulfonamide, PF du 2,5 fumurate correspondant : 174-178 °C.

3) Le N-éthyl-N-[3-(3-diméthoxybenzyl) 4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl]butyl] 10-camphosulfonamide, PF du dichlorhydrate correspondant : 243-245 °C.

4) Le (1S)-N-éthyl-N-[3-(3-diméthoxybenzyl) 4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl]butyl] 10-camphosulfonamide, PF du dichlorhydrate correspondant : 243-245 °C.

5) Le (1R)-N-benzyl-N-[3-(3-diméthoxybenzyl) 4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl]butyl] 10-camphosulfonamide, PF du dichlorhydrate correspondant : 198-191 °C.

Exemple 7

1) On porte à 100 °C sous agitation pendant 8 heures 0,2 mole de fluorobenzonitrile, 0,2 mole de carbonate de potassium et 0,2 mole de N-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazine.

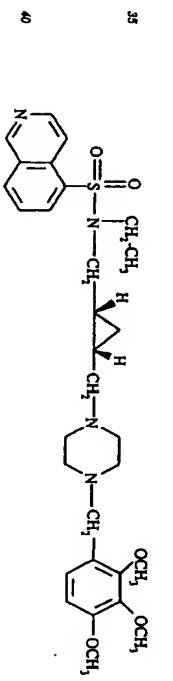
Puis on dilue à l'eau, extrait à l'éther, épulse la phase organique normale à l'acide chlorhydrique normal, bascule les phases aqueuses réunies, à froid, par la soude concentrée et extrait à l'acétate de téthyle. On obtient le nitrile attendu, sous forme d'huile, avec un rendement de 40 %.

2) Le nitrile ainsi obtenu est réduit par un équivalent de taluminohydrure de lithium dans 150 ml de tétrahydronuiane. Après décomposition, on obtient une huile que l'on soumet à une chromatoflash en éluant avec CH₂Cl₂-CH₃OH (95/5), On obtient l'amine attendue, sous forme d'une huile, avec un rendement de 37 %.

3) Le couplage de l'amine ci-dessus obtenu avec l'(isoquinolin-5-yl)sulfonchlorure est réalisé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 paragraphe 5). La N-vinylation est réalisée par la méthode décrite dans l'exemple 1 paragraphe 6) mais en utilisant le bromure de benzyle à la place de l'iodure d'éthyle. On obtient ainsi le produit titré de l'exemple 6 dont le chlorhydrate fond à 152-155 °C.

Exemple 7 :

Le cis-N-éthyl-N-[2-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl)méthyl]cyclopropyméthyl (isoquinolin-5-yl)sulfonamide,



1) Préparation du mélange cis-trans de 2-cyanocycloprop-1-yl carboxylate de méthyle :



En operant par analogie avec la méthode décrite dans l'exemple 1, ont été préparés les composés objets

des exemples suivants :

2) Le N-benzyl-N-[3-(3-diméthoxybenzyl) 4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl]butyl] (isoquinolin-5-yl)sulfonamide, PF du 2,5 fumurate correspondant : 174-178 °C.

3) Le (1R)-N-éthyl-N-[3-(3-diméthoxybenzyl) 4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl]butyl] 10-camphosulfonamide, PF du dichlorhydrate correspondant : 243-245 °C.

4) Le (1S)-N-éthyl-N-[3-(3-diméthoxybenzyl) 4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl]butyl] 10-camphosulfonamide, PF du dichlorhydrate correspondant : 243-245 °C.

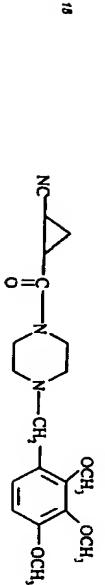
5) Le (1R)-N-benzyl-N-[3-(3-diméthoxybenzyl) 4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)piperazin-1-yl]butyl] 10-camphosulfonamide, PF du dichlorhydrate correspondant : 198-191 °C.



On ajoute 11,7 g (0,093 mole) du 2-cyanoéthylcycloprop-1-yl carboxylate de méthyle précédemment obtenu avec 100 ml de soude normale et 50 ml d'éthanol, sous agitation durant une nuit. On évapore l'éthanol, ajoute 100 ml d'acide chlorhydrique normal, évapore à sec à poids constant. On reprend le précipité par 100 ml d'acétanilide, filtre le chlorure de sodium et évapore. On obtient le mélange clou-trans d'acide 2-cyanoéthylcycloprop-1-yl carboxylique, PF : 80-90 °C (Rendement : 81 %).

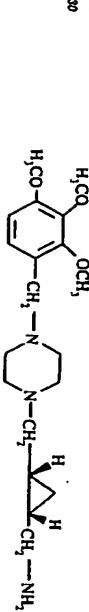
3) Préparation de *cis*-2-cyano-[2-(4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl)carboxymethyl]cyclopropane tous formes stéréoïdiennes cis et trans :

10



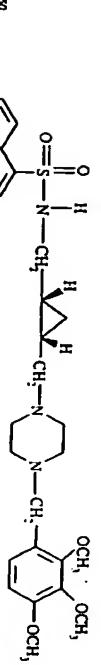
On ajoute en uno fois 12,2 g (0,078 mole) de carbonyl diméthacolaté à la suspension de 8,4 g (0,075 mole) d'acide 2-cyanoéthylcycloprop-1-yl carboxylique et de 50 ml de CH2Cl2, et laisse l'ensemble sous agitation durant deux heures après la fin du dégagement gazeux. On confie goutte à goutte 20 g (0,075 mole) de 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine dans 100 ml de CH2Cl2 et laisse l'ensemble sous agitation durant 1 h. Puis on transvase en ampoule, lave à l'eau, séche et évapore. Après chromatographie, on obtient 8,3 g (35 %) de l'isomère trans (bulle), et 1,1 g (47 %) de l'isomère cis, PF : 105-110 °C.

4) Préparation de la *cis*-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl] méthyl cycloprop-1-yl méthylamine :



On ajoute en uno fois 12,2 g (0,078 mole) de carbonyl diméthacolaté à la suspension de 8,4 g (0,075 mole) d'acide 2-cyanoéthylcycloprop-1-yl carboxylique et de 50 ml de CH2Cl2, et laisse l'ensemble sous agitation durant deux heures après la fin du dégagement gazeux. On confie goutte à goutte 20 g (0,075 mole) de 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine dans 100 ml de CH2Cl2 et laisse l'ensemble sous agitation durant 1 h. Puis on transvase en ampoule, lave à l'eau, séche et évapore. Après chromatographie, on obtient 8,3 g (35 %) de l'isomère trans (bulle), et 1,1 g (47 %) de l'isomère cis, PF : 105-110 °C.

4) Préparation de la *cis*-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl] méthyl cycloprop-1-yl méthylamine :



On coule goutte à goutte 22,7 g (0,3 mole) de borane diméthyl sulfure sur la solution agitée de 8,3 g du cis-nitrile précédemment obtenu dans 15 ml de tétrahydrofurane. On porte l'ensemble à reflux durant 8 heures. On ramène à température ambiante, décompose lentement par 20 ml de méthanol et maintient à reflux jusqu'à la fin du dégagement gazeux.

Puis on évapore, reprend par 50 ml de méthanol et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et porte à reflux jusqu'à la fin du dégagement gazeux.

On évapore ensuite le méthanol, bascule à froid la phase aqueuse, extrait à l'éther, séche et évapore. Rendement : 2,3 g (29 %).

5) Préparation du composé cis de formule :

45

On ajoute par fractions 1,1 g (0,004 mole) de chlorhydrate d'isooquinoléin-5-ylsulfonamide à une solution de 2,3 g (0,008 mole) de *cis*-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl]methylcycloprop-1-yl méthylamine et 0,8 g de triéthylamine dans 25 ml de CH2Cl2. On laisse en contact durant une nuit puis transvase en ampoule, lave à la soude normale, puis à l'eau, et évapore. Après chromatographie, on obtient 1,2 g du produit attendu avec un rendement de 57 %.

49

On ajoute par fractions 1,1 g (0,004 mole) de chlorhydrate d'isooquinoléin-5-ylsulfonamide à une solution de 2,3 g (0,008 mole) de *cis*-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl]methylcycloprop-1-yl méthylamine et 0,8 g de triéthylamine dans 25 ml de CH2Cl2. On laisse en contact durant une nuit puis transvase en ampoule, lave à la soude normale, puis à l'eau, et évapore. Après chromatographie, on obtient 1,2 g du produit attendu avec un rendement de 57 %.

6) Préparation du composé titré de l'exemple 7 :

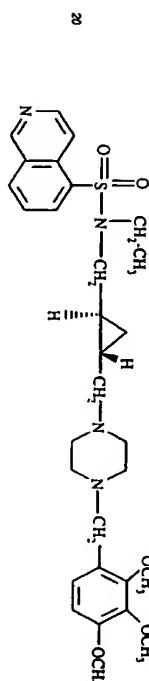
1,2 g (0,0024 mole) du sulfonamide obtenu en 5) dans 15 ml de diméthylacétamide est sodé avec 0,1 g d'hypertonure de sodium à 80 %. Puis on ajoute 0,4 g d'iodure d'éthyle et laisse le mélange sous agitation à température ambiante durant la nuit. On dilue à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Après chromatographie en élution avec CH2Cl2/CH3OH (95/5), on obtient 1 g de substance désirée (Rendement : 80 %). Le styrification est réalisée par dissolution dans 5 ml d'acétate d'éthyle auxquels on ajoute 3 équivalents d'HgCl2 dans l'éther. On filtre, râche, et cristallise le produit dans 5 ml de cyanure de méthyle. On obtient ainsi le trichlorhydrate de *cis*-N-éthyl-N-[2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl]methyl]cyclopropylméthyle (isooquinoléin-5-ylsulfonamide, PF : 175 °C).

10

Exemple 8

Le *trans*-N-éthyl N-[2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl]methyl] cyclopropylméthyle (isooquinoléin-5-ylsulfonamide) :

15

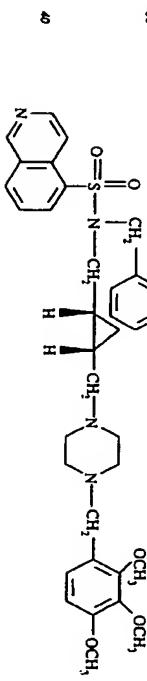


On a été préparé par analogie avec la méthode décrite dans l'exemple 7 mais en remplaçant à partir du paragraphe 4) le composé cis par le dérivé trans correspondant. Le trichlorhydrate du produit titré de l'exemple 8 fond à 162-165 °C.

Exemple 9

Le *cis*-N-benzyl N-[2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl]methyl] cyclopropylméthyle (isooquinoléin-5-yl)sulfonamide :

20



Il a été préparé comme indiqué dans l'exemple 7 mais en remplaçant dans le paragraphe 6) l'iodeure d'éthyle,

le bromure de benzyle.

On obtient ainsi le trichlorhydrate de *cis*-N-benzyl N-[2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl]methyl]cyclopropylméthyle (isooquinoléin-5-yl)sulfonamide, PF : 202-204 °C.

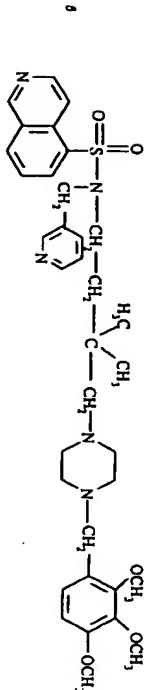
Exemple 10

N-(pyrid-3-ylmethyl) N-(3,3-diméthyl-4-[2,2,4-triméthoxybenzyl]pipérazin-1-ylbutyl) (isooquinoléin-5-yl)sulfonamide :

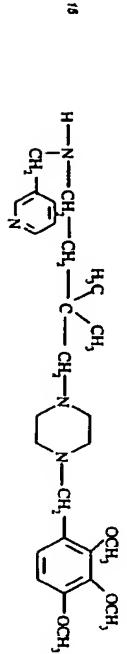
45

On ajoute par fractions 1,1 g (0,004 mole) de chlorhydrate d'isooquinoléin-5-ylsulfonamide à une solution de 2,3 g (0,008 mole) de *cis*-2-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazin-1-yl]methylcycloprop-1-yl méthylamine et 0,8 g de triéthylamine dans 25 ml de CH2Cl2. On laisse en contact durant une nuit puis transvase en ampoule, lave à la soude normale, puis à l'eau, et évapore. Après chromatographie, on obtient 1,2 g du produit attendu avec un rendement de 57 %.

7



10 1) Préparation de l'amine de formule :



20 7,3 g (0,02 mole) de l'amine obtenue au paragraphe 4) de l'exemple 1 sont portés au reflux, dans 80 ml d'éthanol, avec 2,14 g (0,02 mole) de 3-pyridine carbonaldéhyde.

Après retour à température ambiante, on ajoute par portions, 0,8 g de bichromate de sodium. On laisse en contact pendant 4 heures après la fin du dégagement gazeux. Puis on dilue à l'eau et extrait à l'éther. Après séchage et évaporation, on obtient 15 g d'une huile dont les caractéristiques correspondent au produit attendu et que l'on utilise tel quel, sans autre purification.

21 2) Préparation du composé titré de l'exemple 10 :

L'amine ci-dessous obtenue est condensée avec le chlorhydrate d'isocoumarin-5-yl sulfochlorure, selon la méthode décrite dans l'exemple 1 paragraphe 5 pour conduite au composé titré de l'exemple 10 dont le tétrachlorhydrate fond à une température supérieure à 260 °C.

30 Exemples 11-14

En opérant selon la méthode décrite dans l'exemple 10, ont été préparés les composés objet des exemples suivants :

35 11) Le N-(pyrid-2-yl methyl) N-(3,4-tdiméthoxybenzyl) piperazine-1-yl butyl (isocoumarin-5-yl) sulfonamide, en remplaçant, au paragraphe 1) de l'exemple 10, le 3-pyridine carbonaldéhyde par le 2-pyridinecarbonaldéhyde.

La base libre obtenue fond à 110-113 °C.

40 12) Le N-(pyrid-4-méthyl) N-(3,3-diméthyl-4-(4-(2,3,4-tdiméthoxybenzyl)piperazine-1-yl butyl)) (isocoumarin-5-yl) sulfonamide, en remplaçant, au paragraphe 1) de l'exemple 10, le 3-pyridine carbonaldéhyde par le 4-pyridine carbonaldéhyde. La téméthanesulfonate du produit titré fond à 143-146 °C.

45 13) Le 4-(thien-2-yl methyl) N-(3,3-diméthyl-4-(4-(2,3,4-tdiméthoxybenzyl)piperazine-1-yl butyl)) (isocoumarin-5-yl) sulfonamide, en remplaçant, au paragraphe 1) de l'exemple 10, le 3-pyridine carbonaldéhyde par le 2-thiophene carbonaldéhyde. Le tétrahydrate du produit titré fond à 168-170 °C.

Le 3-thiophene carbonaldéhyde, en remplaçant, au paragraphe 1) de l'exemple 10, le 3-pyridine carbonaldéhyde par

le 3-hydroxycarbonaldéhyde.

Le tétrachlorhydrate du produit titré fond à 158-160 °C.

50 Exemple 15

N-éthyl N-[(4-(4-(2,3,4-tdiméthoxybenzyl)piperazine-1-yl)méthyl)benzyl] (isocoumarin-5-yl) sulfonamide :

55 L'amine ci-dessous obtenue (15 g (0,014 mole)) est condensée avec le chlorhydrate d'isocoumarin-5-

yl sulfochlorure selon la méthode décrite dans l'exemple 1 paragraphe 5) pour conduire au composé titré obtenu 2,4 g de composé pur.

45 4) Préparation du composé titré :

2,4 g (0,004 mole) du composé ci-dessous obtenu sont traités selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 paragraphe 6). On obtient, après purification par chromatographie flash sur silice, en diluant avec CH₂Cl₂/CH₃OH (85/15), 2,1 g de base libre qui traitée par 3,5 ml d'éther chlorhydrique 3,5 N conduit

au trichlorhydrate du composé litt., PF : 220-222 °C.

Exemple 16

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

L'activité protectrice cardiaque des produits de la présente invention a été démontrée :

In vitro

- d'une part sur coeurs isolés de rats soumis à un cycle d'hypoxie réoxygénération ainsi que sur des cellules cardiaques de rat induites par paradoxe du calcium;

et

In vivo

au cours d'ischémies myocardiques induites par sténose coronaire chez le porc.

A - ETUDE IN VITRO

1.1 - Hypoxie réoxygénération sur cœur isolé de rat

Les coeurs de rats Wistar (320 - 375g - élevage Charles River) anesthétisés par voie intraperitoneale au pentobarbital sodium (30mg/kg IP) sont prélevés après injection d'héparine IV (1ml/kg) et rapidement perfusés selon la technique de Langendorff à une pression constante de 76mmHg et stimulés électriquement d'électrodes de platine. Les contractions isovolumétriques sont enregistrées par l'instrumentation d'un ballonnet en polyéthylène relié à un capteur de pression (P23 - Gould) introduit dans le ventricule gauche de manière à obtenir une pression diastolique d'environ 10mmHg.

La solution physiologique utilisée, thermestabilisée à 37°C, a la composition suivante (mM): NaCl, 118; KCl, 4.7; KH₂PO₄, 1.2; MgCl₂, 1.3; NaHCO₃, 25; Glucose, 8; pH : 4.95% O₂+5% CO₂.

Après une période de stabilisation de 30 à 60 minutes, le cœur est soumis à une hypoxie de 60 minutes (réalisée par 95% de N₂ + 5% CO₂, PO₂<80 mmHg) suivie par une réoxygénération de 30 minutes. Il est comparé à tester est mis en incubation 15 minutes avant et pendant la durée de l'hypoxie. Pour les expériences *ex vivo*, le composé est administré par voie orale (1mg/kg) 3 heures avant le sacrifice de l'animal.

1.2 - Etudes sur cellules cardiaques de rat

Les cultures primaires de cardiomycocytes sont réalisées à partir de cœur de rats nouveau-nés. Les cellules cardiaques sont utilisées entre les quatrième et sixième jours après la mise en culture.

1.2.1. Macrose des cellules cardiaques de rat induites par hypoxie.

Les cellules soumises à l'hypoxie sont incubées 3 ou 4 heures sous azote dans une chambre de pression thermostabilisée à 37°C. Les cellules sont traitées avec des molécules testées uniquement au moment de la mise en hypoxie. La nécrose cellulaire induite par l'hypoxie est dévalidee en mesurant spectrophotométriquement le pourcentage cellulaire de lactate déhydrogénase libéré dans le surnageant après 3 ou 4 heures d'incubation.

1.2.2. Macrose des cellules cardiaques de rat induites par paradoxe du calcium

Les cellules cardiaques sont tout d'abord incubées 30 minutes dans un tampon sans calcium ni magnésium, puis supplémenté avec 1mM en EDTA. Après élimination du surnageant, les cellules sont ensuite incubées 4 heures dans un tampon 3.8 mM en calcium. Les cellules sont traitées deux fois avec les molécules testées: au moment du passage en tampon EDTA puis lors de transfert en tampon Ca⁺ 3.8mM.

2 - RESULTATS

2.1. Effets sur cœur isolé de rats soumis à une hypoxie réoxygénération

Le tableau 1 montre que les compositions de l'invention, aux concentrations utilisées: 10⁻⁴M, 3 x 10⁻⁴M ou 5 x 10⁻⁴M, réduisent la contracture au développement après 60 minutes d'hypoxie de 20% à 53% et de 35% à 85% après 30 minutes de réoxygénération. Ils permettent par ailleurs une meilleure récupération fonctionnelle des coeurs au cours de la réoxygénération; la pression ventriculaire des coeurs traités atteint en effet 48% à 89% de sa valeur initiale avant hypoxie alors que celle des coeurs contrôles reste limitée de 22.5% à 33.5% de sa valeur initiale.

Le tableau 2 montre que les coeurs provenant de rats traités par le composé de l'exemple 2 par voie orale sont protégés par rapport aux coeurs provenant d'animaux contrôles vis-à-vis des modifications induites par une hypoxie réoxygénération réalisée *ex vivo*:

1. réduction de la contracture développée après 60 minutes d'hypoxie et 30 minutes de réoxy-

- génération respectivement de 50% et de 37% par rapport à celle développée par les coeurs des animaux contrôles;
- 2. récupération de la pression ventriculaire (58% de sa valeur initiale) supérieure à celle des coeurs des animaux contrôles (33.5% de sa valeur initiale).

Tableau 1 :

Composé	Concentration (M)	n	Contracture (mmHg)		Pression ventriculaire gauche % de la valeur initiale avant hypoxie
			Hypoxie 60 min	Réoxygénération 30 min	
Contrôle	7	48.0±7.1	29.3±8.0	33.5±8.2	
Exemple 1	10 ⁻⁴	8	32.3±1.6	7.8±3.4	72.4±9.4
Contrôle	12	50.2±4.6	27.7±4.8	22.5±6.2	
Exemple 10	5x10 ⁻⁷	3	18.7±5.8	1.3±1.3	89.7±11.8
Exemple 15	3x10 ⁻⁷	5	40.0±6.2	18.0±7.2	48.1±4.9

Tableau 2 :

Effet des composés de l'invention sur la contracture et la récupération fonctionnelle de coeurs isolés soumis *ex vivo* à une hypoxie réoxygénération.

Composé	n	Contracture (mmHg)		Pression ventriculaire gauche % de la valeur initiale avant hypoxie
		Hypoxie 60 min	Réoxygénération 30 min	
Contrôle	5	47.8±2.4	19.2±4.8	33.5±8.2
Exemple 2	7	23.7±8.1	12.0±6.6	58.6±7.8

2.2 - Etudes sur cellules cardiaques

2.2.1. Effets sur la nécrose des cellules cardiaques de rat induites par hypoxie

Le tableau 3 montre que les composés de l'invention réduisent la nécrose hypoxique de façon concentration dépendante, dès la concentration de 10⁻⁶M. La protection maximale varie de 49.4 à 78.4% selon les composés.

11

12

Tableau 3 : Nécrose de cellules cardiaques de rat induite par hypoxie

Concentration (M)	0	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
Composés				
Exemple 2	100	56,8	22,6	47,1
Exemple 10	100	83,2	91,6	46,5
Exemple 15	100	75,7	67,7	50,6

Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à la nécrose des cellules induites par l'hypoxie seule (index de nécrose 100).

2.2.2 - Effets sur la nécrose de cellules cardiaques de rat induite par calcium paradoxal

Le tableau 4 montre que les composés limitent la nécrose induite par paradoxale du calcium.

Tableau 4 : Nécrose de cellules cardiaques de rat induite par paradoxale au calcium

Concentration (M)	0	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Composés				
Exemple 2	100	70,8	30,1	35,3
Exemple 15	100	103,7	15,7	6,8

Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à la nécrose des cellules induites par calcium paradoxal seul (index de nécrose 100).

B- ETUDE IN VIVO

1- MATERIELS ET METHODES

L'étude est réalisée sur des porcs "Large White" des deux sexes âgés de 3 mois et pesant 18 à 23 kg.

Les animaux sont anesthésiés au Zoletil® (15mg/kg iM). L'anesthésie est maintenue par une perfusion de 6 à 8 mg/kg/h de thiopental sodique.

Ils sont immédiatement intubés et ventilés avec un mélange air + O₂.

Une thoracotomie en "T" est réalisée par section longitudinale du sternum et incision entre la 4ème et 5ème côte.

Le cœur est suspendu dans un berceau péritonéal réalisé par section et fixation du péritoine en quatre points aux muscles thoraciques.

Une bague d'abut déclotrométrique est placée au niveau de la branche interventriculaire antérieure de la coronaire gauche, un ballonnet pneumatique est placé immédiatement en aval de cette bague. Cet ensemble étant destiné à la réalisation de sténose coronaire sous contrôle de débit. Des cristaux plasto-décolorants reliés à un sonomètre Triton sont implantés dans le sous endocardia de la paroi ventriculaire gauche selon un plan circonférentiel perpendiculaire à l'axe cardiaque. Ces cristaux sont destinés à l'enregistrement d'ECG endocardiques dans la zone irriguée par la coronaire sténosée.

2- PROTOCOLE EXPERIMENTAL

L'ischémie myocarcale est réalisée par inflation du ballonnet induisant une réduction du débit coronaire de 50 à 60%.

Deux sténoses identiques de 3 minutes aux effets reproduisibles et réversibles sont réalisées, séparées par un intervalle de récupération de 55 minutes.

Le traitement est administré par voie veineuse 10 minutes avant la sténose ou perfusion de 5 minutes:

- perfusion du produit ou solvant avant la deuxième sténose.

3 - PARAMETRE ETUDE

La modification des ECG endocardiques en zone ischémique consiste en une surélévation du segment ST mesurée en millivolt (mV).

4 - RESULTATS

Les deux sténoses coronaires réalisées dans le groupe contrôle induisent les mêmes modifications électrocardiographiques. Les composés de l'invention administrés par voie intraveineuse aux doses de 1 ou 3mg/kg évitent la seconde sténose coronaire réduisent de 48% à 88% la surélévation du segment ST des électrocardiogrammes endocardiques par rapport à l'effet de la première sténose coronaire.

Composés	Surélévation ST endocardique (mV)
contrôle	1,9
Exemple 2 1mg/kg	1,5

25

Controlle

Exemple 10 3mg/kg

Exemple 15 3mg/kg

25

2,8

2,9

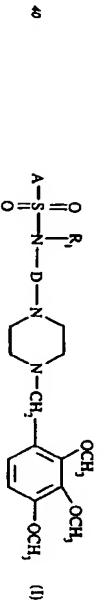
1,3

15

0,5

Revendications

35 1) Les sulfonamides substituées de formule I :



dans laquelle :

A représente un radical de formule :



Digitized by srujanika@gmail.com

AUDIUS signe également dans la R&B et R, représenté

9

9

• R_1 représente :

10

13
 b) un radical alkynyle muni de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthyle, phényle, pyridyle ou thienyle, eux-mêmes éventuellement substitués soit par un ou plusieurs atomes d'halogène, soit par un radical hydroxyle,

c) un radical alkényle de 3 à 7 atomes de carbone, ou

d) un radical alkynyle de 3 à 7 atomes de carbone ; et

20 a) une chaîne hydrocarbonée linéaire saturée contenant de 2 à 8 atomes de carbone (interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre ou un cycle cyclopropane ou substituée par un groupement méthyle, ou b) un groupement de formule :

22	
23	
24	

- ainsi que leurs seuls d'addition physiologiquement tolérables avec des acides appropriés.

razin-1-ylbutyl) (taquinoléin-S-yl) sulfonamide et son fumarate.

3) Un composé de la réversion de 1 qui est le N-(prop-3-yl méthyl)-N-(3,3-diméthyl-4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl) pipérazin-1-yl] butyl) isoquinoléin-5-yl sulfonamide est son tétrachloroglycérolate.

4) Un composé de la revendication 1 qui contient N-éthyl-N-[{4-[4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)phérazin-1-yl]methyl}benzyl][(2S)-2-vinyl]guanidine et son isomère hydroïde.

5) Le procédé de préparation des composés de la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un aurochlorure de formule II:

all our own work up to now.

dans laquelle A prend la signification définie dans la revendication 1, avec une amine de formule III :

卷之三

$$\text{R}^{\text{R}} \text{---} \text{C}(\text{OCH}_3)_2$$

$$\text{HN-D-N} \left(\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{---OCH}_3$$

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$$

dans laquelle R_i et D ont les significations définies dans la revendication 1.

et si on le desire, on transforme les dits composés en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

6) Le procédé de préparation des composés de la revendication 1 répondant plus précisément à la formule I :

$$\begin{array}{c}
 \text{A}-\text{SO}_2-\text{N}-\text{D}-\text{N}(\text{R}_1) \\
 | \quad | \\
 \text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2
 \end{array} \quad (\text{II})$$

१५



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Origine	Description du document avec indication, où cas de demande, des parties pertinentes	Référence	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (INCLUDE)
D, Y	EP-A-0 330 055 (KONA COMPANY LTD) * 1 ^e document en entier * ---	1, 7, 8	C07D21/7/02 C07D271/12 C07D31/1/14
Y	EP-A-0 431 944 (MERCK AND CO. INC.) * revendications * ---	1, 7, 8	C07D285/1/4 C07D295/1/2 C07D401/12 C07D213/42
Y	EP-A-0 525 203 (ASHI KASEI K.K.) * revendications * ---	1, 7, 8	C07D213/42
Y	US-A-3 527 768 (GERALD L. BACHMAN) * 1 ^e document en entier * ---	1, 7, 8	

La présente rapport a été établi pour toutes les revendications		
Lieu de la recherche	Date d'établissement de la recherche	Examinateur
LA HAYE	19 Avril 1995	Henry, J

CATÉGORIES DES DOCUMENTS CITÉS		
X	Particulièrement pertinent à telles	T : l'objet ou principe à la base de l'invention.
Y	Particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : examen à l'heure actuelle, mais pas à la date de la demande.
A	Antécédents techniques	D : date de l'examen, mais pas à la date de la demande.
O	Opérations administratives	L : date pour l'absence relative.
P	Procédures administratives	A : à la date de la recherche, document correspondant.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: side text)**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.